

**Die Wirkung von Hydrochlorothiazid
(Esidrix) auf den Elektrolytgehalt
(Na, K, Ca, Cl) und die Menge
der Frauenmilch im Frühwochenbett**

Sigrid Böhm

1964

Aus der Universitäts-Frauenklinik
der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt am Main
Direktor Prof. Dr. med. O. Käser

Die Wirkung von Hydrochlorothiazid (Esidrix) auf den
Elektrolytgehalt (Na, K, Ca, Cl) und die Menge
der Frauenmilch im Frühwochenbett.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität zu Frankfurt am Main

vorgelegt von Sigrid Böhm
aus Fränkisch-Crumbach/Odw.
Frankfurt/M. 1964



Dekan: Prof. Dr. J. Frey
Referent: Prof. Dr. L. Heller
Korreferent: Prof. Dr. J. Frey
Mündliche Prüfung: 6.3.1964

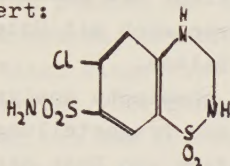
Inhalt

- A Einleitung
- B Literaturübersicht
 - 1.) Elektrolytgehalt der Frauenmilch
 - 2.) Laktation und Diuretica
- C Eigene Untersuchungen
 - I Material und Methodik
 - a) Personenkreis
 - b) Anordnung
 - c) Labormethodik
 - 1.) Flammenphotometrie
 - 2.) Chlorbestimmung
 - II Ergebnisse
 - a) Der normale Elektrolytgehalt der Frauenmilch im Frühwochenbett
 - 1.) prozentualer Elektrolytgehalt
 - 2.) Gesamtausscheidung der Elektrolyte
 - b) Wirkung des Hydrochlorothiazid
 - III Diskussion
- D Zusammenfassung
- E Literaturverzeichnis

Digitized by the Internet Archive
in 2026

A Einleitung

Hydrochlorothiazid (Esidrix) gehört in die Reihe der Sulfonamiddiuretica und wurde 1958 von DE STEVENS et al. synthetisiert:



Der Angriffspunkt des Esidrix liegt im distalen Tubulus und zwar wird die Natrium- und Chlor-Rückresorption blockiert. Dadurch kommt es zu einer erhöhten Ausscheidung von Natrium und infolgedessen zu einer Wasserdurese. Da mit Natrium gleichzeitig Chlor ausgeschieden wird, bezeichnet man Esidrix auch als Salureticum. Die Ursache der Blockade ist noch nicht ganz geklärt. Man weiss nur, dass die diuretische Wirkung nicht wie z.B. bei Diamox auf einer Hemmung der Kohlensäureanhydratase beruht (1). Im Blut ruft Esidrix, besonders nach längerer Behandlung ein Absinken des Kalium- sowie auch des Chloridspiegels hervor (2).

Es wäre nun interessant, auch im Blick auf die Ernährung des Säuglings, zu wissen, ob durch die Gabe von Hydrochlorothiazid während der Laktation der Spiegel von Kalium und Chlor auch in der Muttermilch verändert wird und welcher Einfluss auf die Milchmenge besteht.

Obwohl es heute in der Frauenklinik recht häufig verabreicht wird, ist darüber noch nichts bekannt. Das Einzige, was über Laktation und gleichzeitige diuretische Behandlung zu finden war, stammt aus einer Arbeit von BORGLIN (3). Er vertritt folgende Meinung: Wenn Schwangerschaftsödeme und -toxikosen eine vorgeburtliche diuretische Behandlung notwendig machen, darf diese nach der Geburt nicht fortgeführt werden, da sonst die normale Laktation gefährdet wird.

B Literaturübersicht

1.) Elektrolytgehalt der Frauenmilch

Die Literatur der letzten Jahre über den normalen Mineralgehalt der Frauenmilch ist spärlich. Die meisten neueren Arbeiten über Frauenmilch befassen sich mit Untersuchungen des Aminosäuren- oder Vitamingehaltes.

MACY und HUNSHER (4) haben 1931 chemische Analysen der Frauenmilch durchgeführt unter der Fragestellung: Ist die Zusammensetzung der Milch am Anfang und Ende des Stillens gleich? Sie haben bei einzelnen Frauen zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Entbindung die Milch während eines Tages nach jedem Stillen untersucht. Von den Mineralien wurde der Gehalt an Chlor, Calcium und Phosphor festgestellt, Calcium nach einer Methode von CLARK(5) und Chlor nach VAN SLYKE (6). Ihre Ergebnisse bringen zum Ausdruck, dass der prozentuale Gehalt von der ersten und zweiten Hälfte des Stillens z.B. an Calcium und Chlor fast gleich ist. Dabei war es einerlei, ob der Versuch 4, 10 oder 22 Wochen nach der Entbindung stattgefunden hatte. Diese Werte lassen auch vermuten, dass die reife Milch (ab der dritten Woche) in ihrer Zusammensetzung nur noch geringe Schwankungen aufweist. Dies wird in einer neueren Arbeit von SCHMADERER (7) bestätigt.

Ein Jahr später wurden von BROWN und MACY (8) Untersuchungen vorgenommen, wie gross die Differenz der Zusammensetzung der Milch der beiden Brustdrüsen ist. Sie fanden eine Übereinstimmung der Werte der Milch beider Brüste für Fett und Eiweiss, aber auch für Mineralien. Soviel bekannt, hat nur SCHMADERER in der genannten Arbeit (7) einen Fall veröffentlicht mit grossen Unterschieden in der Zusammensetzung der Milch beider Brustdrüsen: Fett und Eiweiss waren auf der einen Seite erniedrigt und Milchzucker erhöht. Die Elektrolyte wurden ausser Chlor, das einen normalen Wert aufwies, nicht kontrolliert.

Eine weitere Arbeit, die im Wesentlichen zum Vergleich mit unseren Ergebnissen herangezogen wurde, weil sie als Einzige

Werte für das Frühwochenbett enthält, stammt ebenfalls von MACY (9) aus dem Jahr 1949. Hier wurde die Milch von etwa 200 Frauen untersucht. Dabei wurden nicht einzelne Frauen fortlaufend der Untersuchung unterzogen, sondern es wurden Proben aus allen Stadien der Laktation gewonnen und der Gehalt an Aminosäuren, Vitaminen und Mineralien festgestellt. MACY hat die Milch eingeteilt in Colostrum (die ersten 5 Tage post partum), Übergangsmilch (5.-10.Tag post partum) und reife Milch (ab dem 15. Tag).

Der Mineralstoffgehalt wurde von LANG und RANKE (10) mit der Wachstumsgeschwindigkeit in Beziehung gebracht. Aus dieser Arbeit lässt sich entnehmen, dass bei einem schnelleren Wachstum des Organismus der prozentuale Gehalt an Kalium, Calcium und Phosphor höher ist. Die anderen Mineralien lassen kein direktes Verhältnis zum Wachstum erkennen. Der Mensch, der erst nach einem halben Jahr sein Geburtsgewicht verdoppelt, weist den geringsten Gehalt der drei genannten Mineralstoffe auf.

Neuere Werte für den prozentualen Mineralstoffgehalt der Frauenmilch stammen von MACY aus einer Arbeit von 1953 (11) und von MAUVERNAY und PERIN von 1955 (12). In beiden Arbeiten ist der Elektrolytgehalt der Frauenmilch mit dem der Kuhmilch verglichen worden. Die Kuhmilch weist einen etwa 3mal höheren Wert an Mineralien auf als die Frauenmilch. Daraus ergeben sich günstige Vorbedingungen für die Verdünnung der Kuhmilch zur Herstellung moderner Säuglingsnahrungen. Die Verdünnung ist notwendig, wegen des hohen Eiweißgehaltes der Kuhmilch.

ROLAND und FREIESLEBEN (13) haben 1963 Werte über Mineralstoffe in der Frauenmilch mitgeteilt. Sie bestimmten jedoch nicht einzelne Mineralien, sondern den Gesamt-Mineralstoffgehalt nach trockener Veraschung. Sie fanden im Colostrum einen Mineralstoffgehalt von 0,32%, in der Zwischenmilch (6.-14. Tag) 0,26% und in der reifen Milch 0,23%.

Wenn man die Werte der angeführten Arbeiten für reife Milch zusammenstellt, erhält man folgende Übersicht:

Autor	Na	K	Ca	Cl
	mg%			
MACY; HUNSHER (1931)			35,0	39,0
MACY (1949)	17,2	51,2	34,4	37,4
LANG; RANKE (1950)	20,0	80,0	32,0	50,0
MACY (1953)	20,0	50,0	40,0	30,0
MAUVERNAY; PERIN (1955)	11,0	41,0	32,0	

Die Ergebnisse differieren ein wenig. Wenn man aber die verschiedenen Versuchsbedingungen und die Methoden, die im Vergleich zu den heutigen Labormethoden ungenau waren, in Betracht zieht, so fällt die Differenz kaum ins Gewicht.

2.) Laktation und Diuretica

In der Frauenheilkunde werden Saluretica nicht nur zur Ödembehandlung verwandt, sondern neuerdings auch zur Beschleunigung des Abstillvorgangs mit den gebräuchlichen Hormonpräparaten. Es liegen bisher nur klinische Erfahrungen mit hohen Dosen vor, aber keinerlei Experimente.

GUELERMAN (14) berichtet von 20 Frauen, im Alter von 16-37 Jahren, die er wegen Tod des Kindes oder Mastitis zum Abstillen mit Esidrix behandelt hat. Bei einem Teil der Frauen hatte die Laktation bereits eingesetzt. Man verabreichte Dosen von 75 mg bis 150 mg täglich, im allgemeinen 3 Tage lang. Es zeigte sich, dass Esidrix in 19 Fällen die Milchsekretion mit Erfolg unterdrückte oder verhinderte. Die Verträglichkeit war ausgezeichnet, es traten keinerlei Störungen auf. Der Autor nimmt an, dass die laktationshemmende Wirkung des Esidrix auf einer Verminderung der zur Milchbereitung nötigen Flüssigkeitsmenge beruht.

VINCENTI und CREMONA (15) haben zur Hemmung der Laktation bei 55 Frauen mit Totgeburt bzw. Tod des Neugeborenen Esidrix anders dosiert. Am 1. Tag wurden 150-200 mg verabreicht, in den darauffolgenden 4-5 Tagen 75-100 mg. Obwohl die Gesamtdosis derjenigen der vorangehenden Arbeit entspricht, kam es hier nur in 26 Fällen zu einem vollen Erfolg. Bei 23 Frauen wurde das Ergebnis als gut bezeichnet. Die restlichen 6 Frauen sprachen nicht auf das Medikament an.

Gute Erfolge erzielte BORGLIN (3) mit Saluretica zur Verhinderung der Milchsekretion. Bei seinen 30 Behandlungsfällen handelte es sich um "legale Spätaborte" bis 5.-6. Schwangerschaftsmonat, offenbar genehmigte Unterbrechungen.

Vom Februar dieses Jahres liegen drei Arbeiten vor über die Hemmung der Laktation mit Diuretica.

BRANDSTETTER und ARTNER (16) haben insgesamt 105 Frauen mit Diuretica (Hygroton, Esidrix und Navidrex) zum Abstillen behandelt. Bei den Frauen mit Totgeburt und Spätaborten (51 Fälle) setzte die Behandlung sofort ein, d.h. vor Beginn der Milchsekretion. In den anderen 54 Fällen, bei denen die Laktation bereits in Gang gekommen war, begann man zwischen

dem 2. und 8. Tag post partum. Die Dosierung betrug für Esidrix 75 mg pro Tag, für Hygroton 300 mg pro Tag und für Navidrex 1,5 mg pro Tag. Diese Dosen wurden 3-5 Tage lang verabreicht. Unterstützt wurde die diuretische Behandlung durch Hochbinden der Brüste und beschränkte Flüssigkeitszufuhr. Bei beiden Gruppen, vor und nach Beginn der Laktation kam es in 26 Fällen nicht zu dem erwarteten Erfolg; die anderen Ergebnisse wurden als befriedigend bezeichnet.

Über gute Erfolge in der Laktationshemmung mit Hygroton berichtet REIHER (17). Er gab folgende Dosierung an: Am 1.-3. Tag post partum 200 mg und an den darauffolgenden 3 Tagen je 100 mg. Gleichzeitig wurde die Flüssigkeitszufuhr auf 800 ccm pro Tag eingeschränkt. Auf eine zusätzliche Unterstützung der Laktationshemmung durch Hormongaben verzichtet der Autor mit der Begründung, dass bis heute noch keine ausreichenden Erfahrungen über den Angriffspunkt dieser Therapie vorliegen. Man solle deshalb das Endokrinium der Frau, das in der Schwangerschaft ohnehin stärker aktiviert sei, nicht noch zusätzlich belasten.

In der dritten neuen Arbeit, die von HALFPAP und FARIDANI (18) stammt, wird besonders betont, dass bei 36 von 55 mit Hygroton behandelten Fällen keine zusätzlichen Massnahmen wie Hochbinden der Brüste oder Hormonbehandlung erforderlich waren. Allerdings ist über die tägliche Flüssigkeitszufuhr nichts angegeben; sie war vermutlich eingeschränkt.

C Eigene Untersuchungen

I Material und Methodik

a) Personenkreis

Untersucht wurde die Milch sowohl von Erst- als auch von Mehrgebärenden. In der Schwangerschaft der einzelnen Frauen lagen keine Erkrankungen vor. Die Verpflegung während der Versuchszeit bestand aus der normalen Krankenhauskost. Die Trinkmenge war, auch bei der zweiten Gruppe, *n i c h t* eingeschränkt.

Bei der ersten Gruppe von 10 Frauen wurde ohne irgendwelche Vorbedingungen die von ihnen abgepumpte Milch untersucht und zwar von beiden Brüsten.

Da die Gabe des Diureticum die Milchmenge eventuell vermindern konnte, kamen bei der zweiten Gruppe von ebenfalls 10 Frauen nur Mehrgebärende in Frage, die nach der vorausgegangenen Geburt ausreichend stillen konnten. Ausserdem wollte man nicht bei einer Frau, die vielleicht keine Milch hatte, einen Versuch beginnen. Sie erhielten am 1., 2. und 3. Tag post partum je 25 mg Esidrix.

b) Anordnung

Zuerst sollte Milch von der Mitte des Stillens gewonnen werden, um einen Mittelwert zu erreichen. Dies liess sich aber wegen Rhagadenbildung an den Warzen nicht durchführen. Es wurde deshalb dazu übergegangen, die Milch vor dem Stillen abzupumpen. Das geschah -unter Überwachung- durch die Mütter selbst, mit Hilfe einer einfachen, mit der Hand zu bedienenden Glaspumpe.

Innerhalb der ersten 24 Stunden post partum wurde eine Milchprobe entnommen und vom folgenden Tag an vor jedem Anlegen des Kindes abgepumpt, also 5mal täglich. Die Versuchszeit dauerte so lange wie der Kliniksaufenthalt selbst, im Durchschnitt 6 Tage.

Die 5 verschiedenen Proben wurden getrennt im Kühlschrank aufbewahrt und am nächsten Tag im Labor untersucht.

c) Labormethodik

Um einen Durchschnittswert vom Tag zu erhalten, wurden von jeder Probe 2 ml Milch entnommen und diese miteinander gemischt. Das Gemisch bildete die Grundlage für die Untersuchungen.

Bestimmt wurden Chlor, Natrium, Kalium und Calcium.

1.) Flammenphotometrie.

Mit dem Flammenphotometer wurden die Werte für Na, K und Ca ermittelt. Es zeigte sich, dass die unveränderte Milch trotz Verdünnung nicht für die Bestimmung der Werte geeignet war und zwar aus folgenden Gründen: Einmal verstopfte sich die Düse ständig und zum andern lagen die Werte im Vergleich zu denen von MACY für Colostrum (9) zu hoch. Die Milch musste also enteiwisst werden. Dazu war die Veraschung die günstigste Methode: Die organischen Substanzen werden verbrannt und der dabei frei werdende Stickstoff mit Hilfe von H_2SO_4 in NH_4 umgewandelt und als $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ gebunden. Die anorganischen Substanzen werden also völlig von den organischen getrennt.

Arbeitsgang: Um die Versuchszeit zu verkürzen, wurde 1 ml Milch zunächst in einen Kjehldal-Kolben gegeben und im Trockenschrank 2-3 Stunden lang eingetrocknet. Danach wurden 2 ml Selen- H_2SO_4 zugegeben und das Ganze bei relativ kleiner Flamme zum Sieden gebracht. Nach 2-5 Stunden Sieden war die Flüssigkeit wieder klar.

Dann wurde entsprechend der Vorschrift des Flammenphotometers mit Aqua bidest. verdünnt. Für K und Ca muss die Verdünnung 1:20 sein. Das Gemisch aus 1 ml Milch und 2 ml Selen- H_2SO_4 wurde deshalb in ein 20 ml-Kölbchen gespült und bis zur Marke aufgefüllt. Da für Na eine Verdünnung 1:200 nötig ist, wurden aus der Verdünnung 1:20 1 ml entnommen und nochmals mit Aqua bidest. 1:10 verdünnt. Somit waren die Vorbedingungen für den Gebrauch des Flammenphotometers erfüllt. Zu Beginn der Bestimmung wurde das Flammenphotometer mit der ent-

sprechend verdünnten Eichlösung geeicht. Dasselbe geschah auch zwischen den verschiedenen Werten. Der grösseren Genauigkeit wegen wurden pro Tag 2 Proben untersucht und jeweils 3mal abgelesen. Man erhielt also vom Tag 6 Werte, deren Mittelwert den Gehalt an Na, K oder Ca ergab. Die abzulesenden Werte sind angegeben in mg/100 ml oder mg%.

2.) Chlorbestimmung

Das Cl wurde nach der merkurimetrischen Chloridtitration (19) bestimmt. Die Methode beruht darauf, dass das Cl der zu untersuchenden Lösung mit dem Hg des Titrationsmittels sich verbindet: Der Verbrauch an $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$ entspricht dem vorhandenen Cl.

Dazu sind folgende Lösungen nötig:

I $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$: 3,052 HgO werden in 3 ml 65%iger HNO_3 gelöst (im Becherglas). Es löst sich sehr schlecht, darf aber nicht erwärmt werden. Diese Lösung wird dann mit der hergestellten, annähernd $n/10$ Lösung in einen Litermesskolben gespült.

II 5,845 g NaCl in 1000 ml Aqua dest. lösen. Die Lösung dient als Kontrolllösung: 1 ml enthält 3,54 mg Cl.

III n HNO_3

IV Indikator: 1,0 g Diphenylkarbazon in 100 ml unvergälltem Äthylalkohol lösen. Farbumschlag: farblos-lila.

Arbeitsgang: 1 ml Milch, mit etwa 5 ml Aqua bidest. verdünnt, wurde mit 1 ml HNO_3 angesäuert, dann mit 3 Tropfen 1%iger alkoholischer Diphenylkarbazonlösung versetzt und mit $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$ bis zum Umschlagpunkt titriert. 1 ml verbrauchtes $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$ entspricht nach dieser Methode 1 mg Cl oder 100 mg% Cl.

Um Fehler auszuschalten, wurde jeder Wert 3fach bestimmt.

II Ergebnisse

a) Der normale Elektrolytgehalt der Frauenmilch im Frühwochenbett (s. Seite 14-18)

1.) prozentualer Elektrolytgehalt

Mittelwerte von 10 Fällen

Tag	Cl	Na	K	Ca
p.p.	mg%			
1	169,5	139,7	40,37	13,88
2	162,2	111,6	39,31	14,02
3	106,2	64,2	51,40	18,86
4	95,3	56,1	55,62	19,21
5	93,8	56,1	54,01	19,29
6	88,5	50,3	55,50	19,90
7	75,3	44,5	52,70	19,70

Aus den Tabellen S. 14-18 und folglich auch aus den oben angegebenen Mittelwerten lässt sich entnehmen, dass sich die verschiedenen Elektrolyte in den ersten Tagen post partum unterschiedlich verhalten. Cl und Na fallen relativ rasch von ihren anfänglichen Werten ab; K und Ca steigen langsam an.

2.) Gesamtausscheidung der Elektrolyte

Um die Trinkmenge festzustellen, wurden die Kinder vor und nach dem Stillen exakt gewogen. Aus diesen Werten wurde durch Multiplikation mit dem spezifischen Gewicht, das täglich bestimmt wurde, die Milchmenge von 24 Stunden ermittelt. Daraus wurde die Gesamtausscheidung der einzelnen Mineralien während der ersten Tage des Wochenbettes errechnet. Sie steht in einem linearen Verhältnis zur Milchmenge und beträgt:

Mittelwerte von 10 Fällen

Tag	Milchmenge	Cl	Na	K	Ca
p.p.	ml	mg			
1	5	7,6	6,2	1,8	0,6
2	29	48,7	33,5	11,8	4,2
3	83	89,5	54,1	43,3	15,9
4	190	182,5	106,7	106,4	38,5
5	207	195,8	117,0	112,7	40,3
6	258	228,5	129,8	146,2	51,4
7	240	181,9	107,5	121,4	49,1

- b) Wirkung des Hydrochlorothiazid (s. Seite 19-23)
 Nachdem am 1., 2. und 3. Tag nach der Entbindung je 25 mg Esidrix verabreicht wurden, erhält man folgende Werte:

Mittelwerte von 10 Fällen

Tag	Cl	Na	K	Ca
p.p.	mg%			
1	179,0	125,3	47,85	16,64
2	142,9	84,3	46,18	14,23
3	112,4	67,7	51,44	17,42
4	106,8	61,2	49,87	20,23
5	103,3	50,8	52,96	21,10
6	106,5	46,2	51,32	20,00

Vergleicht man diese Mittelwerte mit denen der 10 Frauen, die kein Hydrochlorothiazid erhielten, so sind keine grossen Differenzen festzustellen. Chlor und Natrium zeigen keine niedrigeren Werte, wie man es nach den Erfahrungen am Blut hätte erwarten können. Auch ist die Milchmenge in keiner Weise eingeschränkt. Daraus ergibt sich eine absolute Gesamtausscheidung an Elektrolyten, die derjenigen der andern 10 Fälle entspricht:

Mittelwerte von 10 Fällen

Tag	Milch-	Cl	Na	K	Ca
p.p.	menge	mg			
	ml				
1	7	16,2	9,0	3,5	1,1
2	48	71,3	42,7	21,0	7,0
3	135	154,2	93,3	70,2	23,2
4	189	192,2	121,0	86,0	40,6
5	255	262,3	130,5	134,7	65,6
6	299	249,7	134,4	158,1	59,6

Oftr., Irm. 26 J. III-Para Partus 21.1.62

Tag p.p.	Milch- menge ml	relativ mg%				absolut mg/die			
		Cl	Na	K	Ca	Cl	Na	K	Ca
1	5,0	238	158	33,0	14,6	11,90	7,90	1,65	0,73
2	12,0	206	163	45,2	15,4	24,72	19,56	5,42	1,85
3	60,0	90	47	66,9	17,4	74,01	38,65	55,11	14,31
4	187,9	87	37	58,2	15,2	163,30	69,53	109,46	28,57
5	202,3	79	34	48,0	12,3	159,79	68,77	97,08	24,88
6	370,3	70	40	61,2	14,2	259,20	148,12	226,68	52,58

Me., Helg. 26 J. I-Para Partus 15.2.62

Tag p.p.	Milch- menge ml	relativ mg%				absolut mg/die			
		Cl	Na	K	Ca	Cl	Na	K	Ca
1	10,7	225	178	28,1	10,8	24,03	9,40	3,00	1,15
2	49,1	195	153	32,2	9,6	95,79	75,08	15,80	4,71
3	141,9	114	76	52,6	14,8	161,72	107,81	74,62	21,00
4	214,3	87	56	65,0	20,5	186,42	120,00	139,40	43,92
5	260,0	80	48	64,5	17,1	208,00	124,80	167,70	44,46
6	282,6	76	41	55,8	17,1	214,80	115,87	157,54	48,33

Scha., Gi. 33 J. II-Para Partus 27.2.62

Tag p.p.	Milch- menge ml	relativ mg%				absolut mg/die			
		Cl	Na	K	Ca	Cl	Na	K	Ca
1	2,0	228	168	38,4	13,8	4,56	3,36	0,77	0,28
2	30,4	130	96	45,7	15,4	39,60	29,24	13,90	4,70
3	110,3	92	46	60,0	19,8	101,45	50,72	66,16	21,83
4	158,1	78	38	63,0	19,2	107,74	52,50	87,02	26,52
5	195,8	73	34	54,1	19,0	143,00	66,58	105,95	37,10

No., Waltr. 34 J. III-Para Partus 1.3.62

Tag p.p.	Milch- menge ml	relativ mg%				absolut mg/die			
		Cl	Na	K	Ca	Cl	Na	K	Ca
1	2,0	154	96	56,6	17,2	3,80	1,92	1,13	0,35
2	95,8	183	126	43,2	17,5	177,35	122,10	41,86	7,27
3	129,0	106	70	55,0	20,8	136,75	90,31	70,95	26,83
4	244,8	79	50	68,2	21,6	193,44	122,42	166,98	52,88
5	209,1	79	44	71,7	24,3	165,19	92,00	149,92	50,81
6	375,1	70	38	69,0	27,0	323,32	142,94	259,59	107,62

Brey., Em.

34 J.

V-Para

Partus 6.3.62

Tag p.p.	Milch- menge ml	relativ mg%				absolut mg/die			
		Cl	Na	K	Ca	Cl	Na	K	Ca
1	4,0	156	84	39,6	13,7	6,24	3,36	1,58	0,55
2	20,4	131	77	36,1	13,2	26,74	15,72	7,37	2,73
3	80,4	107	60	43,7	18,2	88,22	49,47	36,03	15,00
4	154,7	105	67	60,0	25,0	162,40	102,01	92,80	18,67
5	147,8	98	67	55,2	26,6	144,86	99,05	81,61	39,33
6	173,4	90	46	58,8	22,7	156,07	79,77	101,96	39,36

Arn., Ut.

21 J.

II-Para

Partus 8.3.62

Tag p.p.	Milch- menge ml	relativ mg%				absolut mg/die			
		Cl	Na	K	Ca	Cl	Na	K	Ca
1	10,0	227	156	48,0	18,9	23,68	16,27	5,00	1,97
2	20,9	140	93	37,2	15,7	25,20	19,46	7,76	3,28
3	50,2	105	78	37,0	37,3	52,76	39,19	18,59	18,74
4	162,5	84	53	49,7	22,8	136,50	86,13	80,77	37,05
5	148,9	104	50	55,5	21,7	154,85	74,45	82,65	32,21
6	100,0	117	62	50,2	20,4	116,96	60,58	50,08	20,59

D6., El. 30 J. II-Para Partus 16.3.62

Tag p.p.	Milch- menge ml	relativ mg%				absolut mg/die			
		Cl	Na	K	Ca	Cl	Na	K	Ca
1	3,0	224	168	38,4	16,2	6,72	5,04	1,12	0,50
2	30,4	142	83	46,6	17,4	43,18	25,24	14,17	5,29
3	145,1	104	47	55,5	23,2	151,03	68,25	80,60	33,69
4	213,3	106	58	48,8	24,2	226,03	123,68	104,06	51,60
5	238,2	130	48	43,8	23,5	309,65	114,33	104,33	55,98
6	205,0	111	69	54,4	25,2	227,59	141,50	111,49	51,65

K6., Trav. 23 J. I-Para Partus 16.3.62

Tag p.p.	Milch- menge ml	relativ mg%				absolut mg/die			
		Cl	Na	K	Ca	Cl	Na	K	Ca
1	2,0	240	178	31,2	8,4	4,80	3,56	0,62	0,16
2	11,0	237	169	27,3	9,6	26,07	17,59	3,00	1,10
3	20,6	113	74	51,6	11,9	23,75	15,26	10,65	2,46
4	348,0	92	53	53,6	16,5	320,17	184,45	186,53	57,92
5	330,0	90	74	52,3	17,4	315,00	259,00	183,05	60,90
6	339,8	88	58	55,3	18,3	351,79	231,86	220,06	73,16

Eng., Ros. 23 J. I-Para Partus 24.3.62

Tag p.p.	Milch- menge ml	relativ mg%				absolut mg/die			
		Cl	Na	K	Ca	Cl	Na	K	Ca
1	1,0		103	42,8	15,2		1,03	0,42	0,15
2	10,3	148	78	33,0	9,6	15,21	8,02	3,59	0,98
3	71,5	131	79	34,3	9,1	93,57	56,45	24,50	6,50
4	185,8	125	79	40,2	10,7	232,21	146,76	74,68	19,88
5	292,7	114	60	44,4	11,9	333,71	184,64	129,97	34,83
6	323,5	73	41	51,6	14,6	236,17	132,64	166,94	47,23

Platz., Pa. 41 J. VI-Para Partus 24.3.62

Tag p.p.	Milch- menge ml	relativ mg%				absolut mg/die			
		Cl	Na	K	Ca	Cl	Na	K	Ca
1	3,0	157	108	47,6	10,0	4,71	3,24	1,32	0,30
2	21,1	110	78	45,6	16,8	23,24	16,47	9,63	3,55
3	31,2	98	65	57,1	16,1	30,62	20,32	17,84	5,03
4	62,4	109	70	49,5	16,4	68,00	43,67	30,88	10,23
5	41,5	91	102	50,6	19,1	37,78	42,35	20,00	7,93
6	79,8	102	58	53,3	20,2	81,38	46,28	42,53	16,12

Neum., Br. 28 J. IV-Para Partus 14.6.62

Tag p.p.	Milch- menge ml	relativ mg%				absolut mg/die			
		Cl	Na	K	Ca	Cl	Na	K	Ca
1	10,5	119	69	65,3	17,4	12,54	7,27	6,88	0,78
2	10,3	106	51	77,2	18,2	10,96	5,27	7,98	1,88
3	167,8	87	45	70,8	22,2	145,87	75,40	119,63	37,20
4	141,9	88	45	66,0	24,3	124,88	63,86	93,66	34,48

Harr., Gert. 31 J. III-Para Partus 18.6.62

Tag p.p.	Milch- menge ml	relativ mg%				absolut mg/die			
		Cl	Na	K	Ca	Cl	Na	K	Ca
1	3,0	249	116	40,8	15,2	7,47	3,48	1,22	0,46
2	21,2	112	78	45,3	13,6	23,81	16,58	9,63	2,89
3	80,2	105	55	51,6	16,4	84,24	44,13	41,40	13,16
4	218,3	102	58	46,9	17,6	224,65	126,51	102,38	38,42
5	198,8	98	50	51,5	22,5	194,44	99,41	102,39	44,72
6	301,0	104	52	44,7	19,2	313,00	156,50	134,63	39,78

Maye., Inge.

23 J.

II-Para

Partus 25.6.62

Tag p.p.	Milch- menge ml	relativ mg%				absolut mg/die			
		Cl	Na	K	Ca	Cl	Na	K	Ca
1	20,9	200	142	29,2	14,0	41,74	29,63	6,09	2,92
2	96,0	186	116	34,5	16,0	178,63	111,41	33,13	16,37
3	224,9	134	75	42,3	16,0	301,66	168,69	95,14	35,99
4	216,8	120	68	44,4	27,0	260,20	147,44	96,27	58,54
5	321,8	110	60	53,1	19,5	354,04	193,11	170,90	62,76
6	516,4	64	32	45,3	18,2	330,49	165,24	233,93	93,98

Gies., Heid.

20 J.

II-Para

Partus 18.6.62

Tag p.p.	Milch- menge ml	relativ mg%				absolut mg/die			
		Cl	Na	K	Ca	Cl	Na	K	Ca
1	6,0		179	36,0	10,7		10,74	2,16	0,64
2	45,7	195	145	33,0	8,0	90,21	67,34	15,09	3,86
3	168,0	78	52	56,6	11,0	131,06	87,38	95,10	18,48
4	141,3	75	39	53,1	13,4	105,98	55,11	75,04	18,94
5	279,9	95	56	53,7	24,8	265,93	156,76	150,31	69,42
6	247,7	80	43	59,5	25,0	198,13	106,49	147,76	61,91

Ces., Ma. 23 J. III-Para Partus 5.7.62

Tag p.p.	Milch- menge ml	relativ mg%				absolut mg/die			
		Cl	Na	K	Ca	Cl	Na	K	Ca
1	10,0	146	117	43,0	17,9	14,60	11,70	4,30	1,80
2	145,2	110	62	42,6	14,6	159,77	90,05	61,88	21,41
3	270,4	104	88	42,6	16,2	281,25	237,98	114,20	42,81
4	342,8	105	85	53,1	22,8	359,90	291,35	182,00	78,15
5	349,8	92	36	58,5	22,8	309,15	120,97	196,58	76,62
6	380,7	88	32	56,7	19,8	335,01	121,82	215,85	75,38

Apf., El. 32 J. II-Para Partus 14.7.62

Tag p.p.	Milch- menge ml	relativ mg%				absolut mg/die			
		Cl	Na	K	Ca	Cl	Na	K	Ca
1	2,0		105	48,6	24,0		2,10	0,97	0,48
2	21,1	152	105	43,5	13,7	32,06	22,14	9,17	2,89
3	39,9	142	104	60,3	21,3	56,62	42,46	24,02	8,49
4	30,8	142	92	42,0	15,6	43,78	28,36	12,95	4,81
5	29,8	126	71	57,0	22,8	37,55	21,16	16,99	6,79
6	155,1	150	79	39,6	17,5	232,73	122,56	61,44	27,15

Lorg., Hel.

23 J.

II-Para

Partus 17.7.62

Tag p.p.	Milch- menge ml	relativ mg%				absolut mg/die			
		Cl	Na	K	Ca	Cl	Na	K	Ca
1	5,0	170	108	47,0	18,0	9,50	5,40	2,35	0,90
2	82,7	140	78	48,9	12,9	115,78	64,50	40,44	10,67
3	146,7	128	63	44,7	16,4	187,71	92,42	65,57	24,06
4	270,1	98	52	50,4	18,0	174,74	140,48	136,16	48,63
5	179,7	90	41	54,6	18,6	161,77	73,69	98,14	32,35
6	258,6	92	54	51,7	15,6	237,75	139,55	133,60	40,31

Minn., El.

22 J.

II-Para

Partus 26.7.62

Tag p.p.	Milch- menge ml	relativ mg%				absolut mg/die			
		Cl	Na	K	Ca	Cl	Na	K	Ca
1	2,0		184	41,4	14,1		2,68	0,85	0,28
2	20,8	158	65	40,5	15,0	32,93	13,57	8,44	3,13
3	173,3	118	44	48,6	16,7	204,46	77,24	84,21	28,94
4	229,9	108	49	52,2	23,7	248,32	112,66	120,02	54,49
5	381,3	112	52	52,4	19,8	425,72	197,66	199,18	75,26
6	413,0	94	41	56,7	21,6	388,28	160,45	234,20	90,22

Walt., Ros. 26 J. II-Para Partus 26.7.62

Tag p.p.	Milch- menge ml	relativ mg%				absolut mg/die			
		Cl	Na	K	Ca	Cl	Na	K	Ca
1	5,0	210	116	57,0	15,6	10,50	5,80	2,85	0,78
2	29,6	144	73	43,8	14,5	42,68	21,64	12,98	4,30
3	94,7	106	85	44,7	16,4	100,41	80,52	42,34	15,54
4	258,0	115	83	41,1	21,9	296,66	214,21	106,04	56,50
5	369,9	98	66	41,7	21,6	362,47	255,09	154,24	79,99
6	334,3	100	53	49,5	22,1	334,27	177,16	165,46	73,87

Kämpf., Do. 25 J. II-Para Partus 2.8.62

Tag p.p.	Milch- menge ml	relativ mg%				absolut mg/die			
		Cl	Na	K	Ca	Cl	Na	K	Ca
1	10,0	158	117	70,2	19,5	15,80	11,70	7,02	1,95
2	20,5	126	70	52,5	15,8	25,83	14,35	10,76	2,62
3	39,9	122	66	52,2	21,6	48,64	26,31	20,81	8,61
4	72,4	115	41	49,5	18,0	83,29	29,70	35,85	13,04
5	227,2	110	25	54,3	18,5	249,96	56,81	123,39	42,04
6	168,4	106	30	58,2	20,0	178,46	50,51	96,98	33,67

III Diskussion

Die in der Literatur vorliegenden Untersuchungen über den Elektrolytgehalt der Frauenmilch liegen fast sämtlich mehrere Jahrzehnte zurück. Die wenigen Untersuchungen jüngeren Datums wurden ausschliesslich von pädiatrischer Seite durchgeführt und erstreckten sich daher zumeist auf die sogenannte "reife Milch", das heisst auf Milch, die nach dem 15. Tage post partum gewonnen wurde. Nur eine Arbeit hat auch die Übergangsmilch (vom 6. bis 14. Tage post partum) in die Untersuchung mit einbezogen. Über die Colostralmilch (1. bis 5. Tag post partum) liegen exakte Befunde bisher überhaupt nicht vor.

Unsere Untersuchungen an 10 Frauen ergaben, dass die Colostralmilch - speziell am ersten Tage post partum - einen extrem hohen Gehalt an Natrium und Chlor hat, der innerhalb von 5 Tagen fast auf die Hälfte des Ausgangswertes abfällt. Kalium und Calcium verhalten sich dagegen anders: Der prozentuale Gehalt an K und Ca steigt in den Tagen der Colostralmilchsekretion deutlich an.

Berechnet man nun die Gesamtausscheidung der Elektrolyte mit der Milch in den ersten 6 Wochenbettstagen, so ergibt sich ein überraschendes Bild: Es nimmt zwar die Gesamtausscheidung aller Elektrolyte in den ersten Tagen beträchtlich zu, jedoch bestehen dabei zwischen den einzelnen Substraten recht beträchtliche Unterschiede. Das Maximum der Elektrolytausscheidung im Frühwochenbett wird etwa am 6. Tage post partum erreicht. Geht man vom Ausgangswert, also der Gesamtmenge am 1. Tage post partum aus, so beträgt die Gesamtausscheidung am 6. Tage post partum bei

Chlor	rund das	30-Fache
Natrium	rund das	20-Fache
Kalium	rund das	80-Fache
Calcium	rund das	85-Fache.

Calcium und Kalium verhalten sich also grundsätzlich anders als Natrium und Chlor, offensichtlich deshalb, weil die

Milchproduktion auch hinsichtlich ihrer Zusammensetzung auf die Bedürfnisse des Neugeborenen abgestellt ist.

In der zweiten Versuchsreihe wurde den Frauen zusätzlich pro Tag 25 mg Esidrix verabfolgt, ohne dass jedoch die Trinkmenge eingeschränkt wurde. Diese Untersuchungen erfolgten zur Nachprüfung der Frage, ob die modernen Chlorothiazide zur Unterdrückung der Laktation geeignet sind, wie dies auf Grund klinischer Beobachtungen behauptet wurde. Experimentelle Untersuchungen zu diesem Fragenkomplex liegen bisher nicht vor.

Es zeigt sich, dass die Milchmenge, die pro Tag sezerniert wurde, im Mittel an allen Tagen grösser ist als die derjenigen Gruppe von Wöchnerinnen, die kein Esidrix erhielt. Die prozentuale wie auch die absolute Elektrolytausscheidung mit der Milch ist bei den Frauen unter Esidrixgaben grösser als in der Kontrollgruppe. Es darf hier angefügt werden, dass in einer weiteren Untersuchungsreihe, die parallel zu den vorliegenden Untersuchungen an der Univ.- Frauenklinik Frankfurt durchgeführt wurde, und bei welcher 100 mg Esidrix pro Tag verabfolgt wurden, die gleiche Beobachtung in noch ausgeprägteren Masse gemacht werden konnte.

Die Erklärung für dieses Verhalten erscheint im ersten Augenblick schwierig. Zieht man jedoch die Befunde heran, die bei der Mucoviscidosis erhoben wurden, so ergeben sich eigenartige Parallelen. Auch die Schweiss- und Natriumsekretion nimmt beim Mucoviscidosekranken unter Gaben von Hydrochlorothiaziden zu. Offensichtlich ist der Wirkungsmechanismus der Chlorothiazide nicht nur ein spezifisch renaler, sondern erstreckt sich auch auf Drüsen, die Elektrolyte zu sezernieren und zu konzentrieren vermögen.

Daraus lässt sich für die Klinik ableiten, dass die Chlorothiazide kein geeignetes Substrat darstellen, um die Laktation zu unterdrücken. Die klinischen Beobachtungen, die in diesem Sinne gewertet wurden, sind deshalb nicht exakt, weil zugleich mit den Chlorothiaziden (Esidrix, Haflutan, Navidrex u.a.) die klassischen Massnahmen zur Unterdrückung der Laktation - Einschränkung der Trinkmenge, Hochbinden

der Brüste, Nichtanlegen der Kinder - angewendet worden sind. Hält man sich vor Augen, dass die Wöchnerin hinsichtlich ihres Kaliumhaushaltes sich sowieso an der unteren Grenze der Norm bewegt und weiterhin, dass die Chlorothiazide nicht nur die Natrium - und Chlordiurese, sondern auch die Kaliumdiurese steigern, so sollte man für die Chlorothiazide die Indikation "Laktationsunterdrückung" streichen. Die Gefahr einer Hypokalie der Wöchnerin ist gross, die Wirkung der Chlorothiazide auf die Laktationsunterdrückung dagegen praktisch gleich null.

D Zusammenfassung

Es wurde der Elektrolytgehalt der Frauenmilch in den ersten Wochenbettstagen ohne und mit Esidrixgaben untersucht. Es ergab sich:

- 1.) Der prozentuale Gehalt an Natrium und Chlor fällt im Frühwochenbett rasch ab.
- 2.) Der prozentuale Gehalt an Kalium und Calcium steigt langsam an.
- 3.) Die Absolutausscheidung der Elektrolyte verhält sich unterschiedlich: Na und Cl nehmen wesentlich langsamer zu als K und Ca.
- 4.) Der Elektrolytgehalt sinkt durch die Gabe von 3mal 25 mg Hydrochlorothiazid im Frühwochenbett nicht ab; die Milchsekretion wird nicht vermindert.

E Literaturverzeichnis

- (1) BRECHT, W. : Moderne Diuretica
N. Ztschr. ärztl. Fortbild. 3 / 519 (1960)
- (2) LOSSE, H. u.a. : Untersuchungen mit einem neuen
Salidiureticum
Münch. med. Wschr. 15 (S. 677-80) 1959
- (3) BORGLIN, N.E. : Häming av laktationen med diuretica
Allmänna sjukhuset, Malmö
Svenska Läk.-Tidn. 58, 3379 (1961)
- (4) MACY, I.G. ; HUNSHER, H.A. : Human milk studies VII:
chemical analyses of milk representative of the entire
first and last halves of the nursing period.
Am. J. Dis. Child. 42 : 569-589 (Sept. 1931)
- (5) CLARK, : The microdetermination of Ga in whole blood,
plasma and serum by direkt precipitation.
J. Biol. Chem. 49 : 487 (1921)
- (6) VAN SLYKE, D.D. : The determination of chlorides in
blood and tissues.
J. Biol. Chem. 58 : 523 (1923)
- (7) SCHMADERER, M. : Über Differenzen in der Zusammen-
setzung der Frauenmilch beider Brustdrüsen.
Mschr. Kinderhk. 107 (S. 446-48) Okt. 1959
- (8) BROWN, M. ; MACY, I.G. : Comparison of the composition
of milk from the two breasts.
Am. J. Dis. Child. 43 : 40 (1932)
- (9) MACY, I.G. : Composition of human colostrum and milk
Am. J. Dis. Child. 78 : 589 (1949)
- (10) LANG, K. ; RANKE, O.R.F. : Stoffwechsel und Ernährung
Springer - Heidelberg 1950
- (11) MACY, I.G. : The composition of milks.
National Research Council, Publication 254
Washington 1953
- (12) MAUVERNAV, R.Y. ; PERIN, G. : Application du dosage
spectrographique des éléments minéraux à la biologie;
son intérêt dans l'allaitement artificiel.
J. med. Bordeaux 132 (4) Apr. 1955.

- (13) ROLAND, F. ; FREIESLEBEN, A. : Über Reifungsvorgänge in der Frauenmilch.
Med. Ernähr. 1/1963 S. 11-15
- (14) GUELERMAN, C. : Supresión de la lactancia con hidrociorotiacida (Nota previa)
Orientación méd. (Arg.) 9, 415, 696, (1960)
Ref. : Lit. Rev. CIBA 6, 1, 43, (1961)
- (15) VINCENTI, F. ; CREMONA, G.F. : Rilievi clinici sulla azione inibente la portata lattea dei saluretici.
Minerva med. (It.) 10 (1961)
- (16) BRANDSTETTER, T. ; ARTNER, J. : Zur medikamentösen Verhinderung oder Hemmung der Laktation.
Zbl. Gynäk. 85 (1963) 6
- (17) REIHER, K.H. : Unterdrückung der Laktation durch Anregung der Diurese.
Zbl. Gynäk. 85 (1963) 6
- (18) HALFPAP, E. ; FARIDANI, S. : Zum Abstillen mit Hygroton.
Zbl. Gynäk. 85 (1963) 6
- (19) HENNING, N. : Klinische Laboratoriumsdiagnostik.
Urban und Schwarzenberg (1960)

Prof. Dr. P. Holtz
Prof. Dr. E. Westermann
Prof. Dr. K. Herzberg
Prof. Dr. F. Strnad
Prof. Dr. Artelt
Prof. Dr. D. Starck
Prof. Dr. Ortmann
Prof. Dr. H. Frick
Prof. Dr. M. Czerny
Prof. Dr. H. Müser
Prof. Dr. P. Royen
Prof. Dr. Th. Wieland
Prof. Dr. W. Halbsguth
Prof. Dr. H. Giersberg
Prof. Dr. K. Wezler
Prof. Dr. Felix
Prof. Dr. E. Heinz

Pharmakologie
Pharmakologie
Hygiene
Röntgendiagnostik
Geschichte der Medizin
Anatomie
Anatomie
Anatomie
Physik
Physik
Chemie
Chemie
Botanik
Zoologie
Physiologie
Physiologische Chemie
Physiologische Chemie

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die der Medizinischen Fakultät Frankfurt/Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

Die Wirkung von Hydrochlorothiazid (Esidrix) auf den Elektrolytgehalt (Na, K, Ca, Cl) und die Menge der Frauenmilch im Frühwochenbett

in der Universitäts-Frauenklinik, Frankfurt/M.

unter Leitung von Prof. Dr. L. Heller

ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Nieder-Ramstadt, den 27.2.1964

.....*Sigrid Böhm*.....
(Unterschrift)

